

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Е.М. Скрягина¹, Г.Л. Гуревич¹, А.Е. Скрягин², М.И. Дюсьмикеева¹,
А.П. Астровко¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
Минск, Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Введение. За всю историю человечества туберкулез унес больше человеческих жизней, чем любое другое заболевание. В XXI веке туберкулез по-прежнему остается ведущей причиной смертности среди инфекционных заболеваний, и уносит, как минимум, два миллиона человеческих жизней ежегодно [1, 2]. Появление туберкулеза, характеризующегося множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [2, 3, 4], является важнейшей причиной увеличения заболеваемости и смертности от туберкулеза в современном мире.

Актуальность проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью, неудовлетворительными результатами лечения этой формы заболевания и негативным влиянием на общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире и Республике Беларусь.

Задачи исследования:

- 1) Проанализировать результаты лечения больных туберкулезом легких.
- 2) Определить группы больных туберкулезом с высоким риском развития МЛУ-ТБ и оптимизировать схемы лечебно-диагностической тактики в этих группах.

Материалы и методы. В соответствии с задачами исследования, выполнен анализ результатов лечения 6320 бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах РБ. Все пациенты были разделены на группы: МЛУ и без МЛУ. Каждая из групп подразделялась на пациентов с хроническими формами и без хронических форм заболевания. Также выполнен анализ результатов лечения 504 больных туберкулезом легких с известной чувствительностью МБТ к ПТП.

Для определения факторов риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) с целью назначения промежуточной, стандартизированной или эмпирической терапии с резервными ПТП с последующей коррекцией схемы после получения результатов ТЛЧ проведен анализ 823 больных,

поступивших на стационарное лечение в клинику ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии». У всех больных бактериовыделение было подтверждено методом посева и определена чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Больные были разделены на следующие группы:

1. Больные с неудачей в лечении согласно категории II, т.е. больные, у которых результат анализа мокроты оставался положительным в конце повторного курса лечения (n=80).
2. Первичные больные, имевшие предварительный тесный контакт с больными МЛУ-ТБ (n=53).
3. Больные с рецидивом туберкулеза; туберкулез, излеченный в прошлом, характеризовался сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП (n=116).
4. Больные после прерывания лечения согласно категории I и II (n=89).
5. Больные с неудачей в лечении согласно категории I, т.е. больные, у которых результат анализа мокроты оставался положительным после пяти и более месяцев лечения (n=94).
6. ВИЧ-инфицированные с впервые выявленным туберкулезом, ранее не получавшие противотуберкулезного лечения и без указаний на контакт с МЛУ-ТБ (n=19).
7. Больные с впервые выявленным туберкулезом, ранее не получавшие противотуберкулезного лечения, при отсутствии предварительного контакта с больными МЛУ-ТБ (n=372).

Результаты и обсуждение. Показатели эффективности лечения по данным конверсии мокроты (абациллирование) и летальности были оценены по РБ и регионам. Выявлено достоверное влияние множественной лекарственной устойчивости на показатели абациллирования. В целом по республике абациллирование контингентов больных с бактериовыделением с МЛУ как с хроническими формами заболевания, так и без них отмечалось значительно реже абациллирования больных без МЛУ (таблица 1).

Таблица 1 – Абациллирование контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением

	Абациллирование					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	МЛУ с хр. формами
г. Минск	19,2 %	43,6 %	27,6 %	52,5 %	11,2 %	23,3 %
Брестская	15,0 %	47,8 %	18,2 %	61,8 %	4,8 %	20,6 %
Витебская	17,6 %	51,9 %	27,8 %	71,7 %	0,9 %	5,3 %
Гомельская	8,1 %	32,2 %	12,8 %	35,1 %	0,0 %	7,0 %

Гродненская	17,4 %	51,8 %	25,0 %	55,2 %	11,0 %	4,2 %
Минская	18,5 %	38,9 %	27,5 %	45,8 %	2,5 %	4,8 %
Могилевская	12,0 %	44,3 %	17,4 %	56,4 %	1,0 %	4,2 %
РБ:						
n	2312	4008	1418	3664	894	344
%	15,7 %	43,8 %	22,8 %	52,8 %	4,6 %	9,3 %
95% ДИ	14,2-17,2	42,5-45,3	20,6-24,9	51,2-54,4	3,2-5,9	6,2-12,4
РБ, χ^2 ; p	517,843; <0,001		65,211; <0,001		9,126; 0,003	

Летальность от туберкулеза контингентов больных с МЛУ была выше летальности от туберкулеза больных без МЛУ. В группе больных без хронических форм летальность от туберкулеза лиц с МЛУ регистрировалась также достоверно чаще летальности от туберкулеза лиц без МЛУ (таблица 2).

Таблица 2 – Летальность от туберкулеза контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением

Регионы РБ	Летальность от туберкулеза					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	9,3 %	2,1 %	6,7 %	0,7 %	11,8 %	14,0 %
Брестская	11,8 %	8,1 %	7,3 %	5,6 %	25,8 %	14,7 %
Витебская	7,8 %	5,5 %	7,4 %	3,4 %	8,4 %	13,2 %
Гомельская	35,9 %	8,5 %	24,6 %	5,3 %	55,2 %	19,1 %
Гродненская	21,6 %	10,5 %	16,0 %	8,6 %	26,3 %	14,6 %
Минская	14,7 %	7,3 %	7,8 %	5,5 %	27,0 %	14,3 %
Могилевская	13,6 %	6,9 %	8,0 %	4,2 %	25,2 %	37,5 %
РБ:						
n	2312	4008	1418	3664	894	344
%	15,0 %	7,1 %	10,2 %	4,7 %	22,6 %	17,4 %
95% ДИ	13,6-21,4	6,3-7,9	8,6-11,8	4,0-5,4	19,8-25,3	13,4-21,4
РБ, χ^2 ; p	101,527; <0,001		52,540; <0,001		3,651; 0,056	

Общая летальность (т.е. летальность от любой из причин) больных с МЛУ была выше общей летальности больных без МЛУ. В селективной группе больных с хроническими формами заболевания общая летальность больных с МЛУ регистрировалась также чаще таковой больных без МЛУ (таблицы 3).

Таблица 3 – Общая летальность контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением

Регионы РБ	Общая летальность					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	15,6	8,5	14,7	5,8	16,5	20,9
Брестская	16,9	13,0	12,5	8,9	30,6	23,5
Витебская	10,1	10,0	9,6	6,4	10,7	18,4
Гомельская	41,2	17,7	31,8	13,2	57,1	24,3

Гродненская	23,4	15,4	17,0	12,4	28,8	22,9
Минская	21,2	13,0	12,8	10,0	36,1	21,4
Могилевская	21,2	12,2	16,9	7,9	30,1	50,0
РБ:						
n	2312	4008	1418	3664	894	344
%	19,9 %	13,1 %	15,5 %	9,2 %	26,7 %	24,4 %
95% ДИ	18,3-21,5	12,0-14,1	13,5-17,5	8,3-10,1	23,7-29,5	19,9-28,9
РБ, χ^2 ; p	50,977; <0,001		39,454; <0,001		0,517; 0,472	

Таким образом, в РБ лечение больных туберкулезом с МЛУ отличается низкой эффективностью по сравнению с больными без МЛУ, что характеризуется меньшей частотой абациллирования в целом, пациентов без хронических форм и с хроническими формами заболевания; более высокой летальностью от туберкулеза в целом и пациентов без хронических форм заболевания; более высокой общей летальностью в целом и пациентов без хронических форм заболевания.

Анализ результатов лечения 504 больных туберкулезом легких с известной чувствительностью МБТ к ПТП, получавших лечение в ГУ «РНЦ пульмонологии и фтизиатрии» показал (таблица 4), что среди новых случаев успешное лечение было зарегистрировано у 93% больных без МЛУ и только у 68% больных с МЛУ.

Таблица 4 – Результаты лечения больных туберкулезом легких с известной моделью чувствительности МБТ к ПТП

	n	Излече ние	Лечение заверше но	Лечение успешно	Умерло	Неудача в лечении	Перерыв в лечении
1) Новые случаи							
а) ЛЧ	106	100	0	100 (94%)	0	2 (2%)	4 (4%)
б) МУ	26	22	2	24 (92%)	0	2 (8%)	0
в) ПУ	38	34	0	34 (89%)	0	2 (5,5%)	2 (5,5%)
Всего без МЛУ (а,б,в.)	170	156	2	158 (93%) ¹	0	6 (3,5%) ²	6 (3,5%)
p				p<,001	p=0,557	p=0,782	P<0,001
г) МЛУ	56	36	2	38 (68%) ³	2 (4%)	4 (7%) ¹	12 (21%)
Всего новые случаи	226	192	4	196 (87%) ⁴	2 (1%)	10 (4%) ⁵	18 (8%)
2) Ранее леченные							
а) ЛЧ	40	34	2	36 (90%)	0	2 (5%)	2 (5%)
б) МУ	36	28	0	28 (78%)	0	4 (11%)	4 (11%)
в) ПУ	38	26	2	28 (74%)	2 (5%)	8 (21%)	0
Всего без МЛУ (а,б,в.)	114	88	4	92 (81%)	2 (2%)	14 (12%)	6 (5%)
P				p<0,001	p=0,187	p=0,285	p=0,001
г) МЛУ	164	82	2	84 (51%)	14 (8%)	34 (21%)	32 (20%)
Всего ранее леченные	278	170	6	176 (63%)	16(6%)	48 (17%)	38 (14%)
Все случаи							

а) ЛЧ	146	134	2	136 (93%)	0	4 (3%)	6(4%)
б) МУ	62	50	2	52 (84%)	0	6 (10%)	4 (6%)
в) ПУ	76	60	2	62 (83%)	2(2%)	10 (13%)	2 (2%)
без МЛУ	284	244	6	250 (88%)	2 (1%)	20 (7%)	12 (4%)
р				p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МЛУ	220	118	4	122 (55%)	16 (8%)	38 (17%)	44 (20%)
Всего	504	362	10	372 (74%)	18 (3%)	58 (12%)	56 (11%)

Примечание – различие с соответствующим показателем группы 2 «Ранее леченные» (χ^2): ¹ - (p=0,003); ² - (p=0,006); ³ - (p=0,021); ⁴ - (p<0,001); ⁶ – (p<0,001)

Среди новых случаев эти группы пациентов достоверно отличались и по частоте в перерывах в лечении (3,5% и 21%; p<0,001). Похожая картина наблюдалась и при сравнении групп больных с МЛУ и без МЛУ, ранее получавших ПТП. Здесь успешное лечение регистрировалось значительно реже у больных туберкулезом с МЛУ (51% по сравнению с таковыми без МЛУ - 81%; p<0,001), а количество прерываний лечения отмечалось чаще (20% и 5%; p=0,001). Показатели результатов лечения статистически отличались между собой в целом среди новых случаев и пациентов, получавших лечение ранее. Успешное лечение среди всех новых случаев составило 87%, среди леченых ранее случаев – всего 63%; p<0,001. Неудача в лечении среди всех новых случаев составила 4%, тогда как среди леченых ранее случаев этот показатель составил 17%; p=0,001. Успешное лечение среди новых случаев без МЛУ составило 93%, среди леченых ранее случаев без МЛУ – всего 81%; p=0,003. Неудача в лечении среди новых случаев без МЛУ составила 3,5%, тогда как среди леченых ранее случаев без МЛУ этот показатель составил 12%; p=0,006. Успешное лечение среди новых случаев с МЛУ составило 68%, среди леченых ранее случаев с МЛУ – всего 51%; p=0,021. Неудача в лечении среди новых случаев с МЛУ составила 7%, тогда как среди леченых ранее случаев с МЛУ этот показатель составил 21%; p=0,003. Различия в результатах лечения в целом между группами больных туберкулезом с МЛУ и без МЛУ отмечались по всем регистрируемым показателям: успешное лечение – 55% и 88%; p<0,001; неудача в лечении – 17% и 7%; p<0,001; смертность – 8% и 1%; p<0,001; прерывание лечения – 20% и 4%; p<0,001.

Отдельно мы проанализировали факторы, сочетающиеся с неблагоприятным результатом лечения МЛУ-ТБ. Под неблагоприятным результатом лечения подразумевались смерть и неудача в лечении, больные с перерывом в лечении в данный анализ не вошли. Факт предварительного лечения является фактором риска неблагоприятного исхода как в общей группе больных туберкулезом, так и в группе с МЛУ. Другими факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным исходом, являются: тюремное заключение в прошлом, низкий индекс массы тела, наличие каверн,

устойчивость к 5-ти и более ПТП, устойчивость одновременно к любому фторхинолону и инъекционному ПТП (кроме стрептомицина). Устойчивость к 7 и более ПТП сильно ассоциируется с неблагоприятным результатом лечения МЛУ-ТБ (таблица 5).

Таблица 5 – Факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным результатом лечения МЛУ-ТБ

Факторы	Неудача в лечении + смерть	RR (95% ДИ)	p
Возраст, лет: <40 ≥40	25/71 29/105	1,1 (0,7-1,9)	0,366
Пол: М Ж	44/139 11/37	0,8 (0,5-1,5)	0,764
Тюремное заключение в прошлом: Да Нет	23/46 31/130	2,1 (1,2- 3,2)	0,002
Злоупотребление алкоголя в прошлом и/или настоящем: Да Нет	36/108 18/68	1,3 (0,8-2,0)	0,428
Индекс массы тела, кг/м ² : <18,5 ≥18,5	18/34 36/142	2,0 (1,4-3,2)	0,003
Рентген-картина: – одностороннее поражение – двустороннее поражение – кавернозный процесс – без каверн	18/57 36/119 35/63 19/113	1,0 (0,7-1,7) 3,3 (2,1-5,3)	0,997 <0,001
Лечение туберкулеза в прошлом: Да Нет	48/132 6/44	2,7 (1,3-5,8)	0,008
Устойчивость к ПТП: 2-4 5 и более (в т. ч. 7 и более)	10/67 44/109 (16/28)	2,7 (1,4-5,0) (4,0 (2,1-7,8))	<0,001 <0,001
Устойчивость к ФХ+инъекц. ПТП: Есть Нет	20/34 34/142	2,5 (1,6-3,7)	<0,001

Таким образом, феномен МЛУ является достоверным фактором, негативно влияющим на результаты лечения больных туберкулезом. Факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным исходом лечения МЛУ-ТБ, являются: лечение туберкулеза в прошлом, устойчивость одновременно к любому из фторхинолонов и инъекционному ПТП (кроме стрептомицина), лечение туберкулеза в прошлом, тюремное заключение в прошлом, индекс массы тела ниже 18,5, наличие каверн, устойчивость более чем к 5 ПТП.

Ранее начало адекватной противотуберкулезной терапии коррелирует с успехом лечения. Для назначения резервных ПТП до получения результатов ТЛЧ МБТ необходимо выделить группы пациентов, которым показано применение алгоритма ускоренной бактериологической диагностики МЛУ-ТБ с использованием автоматизированной системы с одновременным тестированием чувствительности МБТ к ПТП 1-го и 2-го ряда

в бактериологических лабораториях III уровня и назначение промежуточной, стандартизированной или эмпирической терапии с резервными ПТП с последующей коррекцией схемы после получения результатов ТЛЧ.

В группах больных с неудачей в лечении согласно категории II и впервые выявленных больных туберкулезом с установленным тесным контактом с МЛУ-ТБ регистрируется максимально высокий удельный вес туберкулеза с МЛУ. Относительно высокий процент МЛУ-ТБ отмечается среди больных с рецидивом заболевания и после прерывания лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) (таблица 6).

Таблица 6 – МЛУ-ТБ в различных группах больных туберкулезом

Группы пациентов	n	МЛУ		Сравнение с 7 группой	RR (95% ДИ)
		абс.	% (95% ДИ)		
1. С неудачей в лечении согласно категории II	80	63	78,8% (69,8-87,7)	$\chi^2=247,9$ $p<0,001$	4,7 (3,7-5,4)
2. С контактом с МЛУ-ТБ	53	40	75,5% (64,9-87,1)	$\chi^2=199,2$ $p<0,001$	3,9 (3,2-4,8)
3. С рецидивом ЛЧ-ТБ	116	48	41,4% (32,4-50,3)	$\chi^2=116,0$ $p<0,001$	2,3 (1,8-2,9)
4. После прерывания лечения согласно категории I и II	89	36	40,4% (30,2-50,6)	$\chi^2=90,2$ $p<0,001$	2,0 (1,5-2,7)
5. С неудачей в лечении согласно категории I	94	17	18,1% (10,3-25,9)	$\chi^2=20,7$ $p<0,001$	0,8 (0,5-1,2)
6. ВИЧ-инфицированные с впервые выявленным туберкулезом	19	2	10,5% (3,2-24,3)	$\chi^2=0,6$ 0,441	0,5 (0,1-1,9)
7. Ранее не получавшие лечение, без контакта с МЛУ-ТБ	372	16	4,3% (2,2-6,4)	-	0,14 (0,08-0,2)
Всего	823	222	26,97 (24,0-30,0)	-	-

Таким образом, установлены следующие группы больных туберкулезом с высоким риском развития МЛУ-ТБ, в отношении которых показано применение алгоритма ускоренной бактериологической диагностики МЛУ и использование схем промежуточной, стандартизированной и эмпирической химиотерапии до получения окончательных результатов ТЛЧ МБТ: 1) с неудачей в лечении согласно II категории, т.е. больные, у которых результат анализа мокроты оставался положительным в конце повторного курса лечения, частота риска МЛУ – 78,8%; 2) с рецидивом ТБ – 41,4%; 3) после прерывания лечения согласно категории I и II – 40,4%; 4) впервые выявленные больные с установленным контактом с больными МЛУ-ТБ – 75,5%.

Выбрать оптимальное лечение до получения окончательных результатов ТЛЧ МБТ позволяют установленные модели лекарственной устойчивости вошедших в исследование больных, ранее получавших ПТП (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты ТЛЧ у больных туберкулезом легких, ранее получавших лечение

	Неудача в лечении по II категории	Рецидив	Прерывание лечения по I и II категориям
	n=80	n=116	n=89
ЛЧ+МУ+ПУ	17 (21,2%)	68 (58,6%)	53 (59,6%)
МЛУ	63 (78,8%)	48 (41,4%)	36 (40,4%)
К ПТП 1-го ряда	HR(S) - 6 HRE(S) - 38 HRZ(S) - 4 HREZ(S) - 12 Всего - 60 (75%)	HR(S) - 3 HRE(S) - 39 HRZ(S) - 1 HREZ(S) - 11 Всего - 44 (37,9%)	HR(S) - 2 HRE(S) - 25 HRZ(S) - 1 HREZ(S) - 5 Всего - 33 (37,1%)
К резервным ПТП	HRSAmKmEto -1 HERSZAm Km Ofx PAS -1 HREZPAS -1 Всего - 3 (3,8%)	HRSAmKmPAS - 1 HREZSOfx - 1 HREZOfxAmKm - 1 HREZOfxLvxAмKm - 1 Всего - 4 (3,5%)	HREZOfxPAS - 1 HREZSOfx - 1 HREZOfxAmKm - 1 Всего - 3 (3,3%)

Примечание – аббревиатуры противотуберкулезных препаратов: Am – амикацин, Amx/Clv – амоксициллин / клавуланат, Cfx – ципрофлоксацин, Clr – кларитромицин, Cm – капреомицин, Cs – циклосерин, E – этамбутол, Eto – этионамид, H – изониазид, Km – канамицин, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Lmx – ломефлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Ofx – офлоксацин, PAS – пара-аминосалициловая кислота, Pto – протионамид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, S – стрептомицин, Z – пипразинамид

Применение схемы из 6 ПТП – *HRAm(Km)OfxEto(Pto)Cs(PAS)* – позволяет на период проведения ТЛЧ более 96,8% (95% ДИ 94,8-98,9) пациентам указанных групп получать одновременно как минимум 4 ПТП, к которым имеется чувствительность МБТ, это оказывает лечебный эффект и предотвращает феномен «амплификации устойчивости». Данная схема химиотерапии в период проведения ТЛЧ должна быть применена в группах больных с неудачей лечения по II категории, с рецидивом и после прерывания лечения по I и II категориям. Данная схема является промежуточной и ее отличительной особенностью является наличие основных (*HR*) и резервных (*Am(Km)OfxEto(Pto)Cs(PAS)*) ПТП. Данное сочетание является оптимальным для применения в указанных группах, где есть больные туберкулезом с ЛЧ, МУ, ПУ и МЛУ. После получения результатов ТЛЧ режим химиотерапии должен быть изменен на индивидуализированный. В случае ЛЧ-ТБ следует отменить резервные препараты и добавить *EZ* (данная схема используется как

промежуточный режим химиотерапии и гарантирует предотвращение развития феномена «амплификации устойчивости» МБТ к ПТП до получения результатов ТЛЧ); при установлении МУ, ПУ и МЛУ следует перейти к режимам индивидуализированной химиотерапии. Промежуточный режим химиотерапии гарантирует эффект и предотвращает амплификацию устойчивости к резервным ПТП, даже в случае устойчивости ко всем основным ПТП, до получения результатов ТЛЧ. При возможности применения ускоренной диагностики МЛУ, к *H* и *R*, с использованием молекулярно-генетических методов, для больных с выявленной резистентностью МБТ к *H* и *R* до получения результатов ТЛЧ с использованием жидкой или плотной питательных сред следует применять режим оптимальной стандартизированной химиотерапии: $6ZKm(Am)OfxEto(Pto)Cs(PAS)/-18ZOfxEto(Pto)Cs(PAS)$. Для больных с установленным тесным контактом с МЛУ-ТБ в период проведения ТЛЧ предложено 3 варианта эмпирических режимов химиотерапии: 1) в случае контакта с туберкулезом, устойчивым к *HR(S)*,: $6Km(Am)(S)EZOfxEto(Pto)Cs(PAS)/ 18ZEOfxEto(Pto)$; 2) в случае контакта с туберкулезом, устойчивым к *HRE(S)*,: $6ZKm(Am)(S)OfxEto(Pto)Cs(PAS)/18ZOfxEto(Pto)Cs(PAS)$; 3) в случае контакта с туберкулезом, устойчивым к *HRE(S)Km(Am)*,: $6ZCmOfxEto(Pto)Cs(PAS)/18ZOfxEto(Pto)Cs(PAS)$.

С диагностической точки зрения особый интерес представляют больные с впервые выявленным туберкулезом, ранее не получавшие лечения, так как в случае диагностики у них МЛУ, эта группа больных имеет наибольшую вероятность длительного периода неадекватной противотуберкулезной терапии. К моменту лабораторной диагностики МЛУ у данного больного может развиваться дополнительная устойчивость МБТ к применяемым ПТП. Назначение курса химиотерапии пациентам, инфицированным штаммами МБТ, устойчивыми к используемым ПТП, помимо неэффективности, может расширить спектр резистентности МБТ. Такое явление называют «амплификационным эффектом» курса краткосрочной химиотерапии. Кроме того, трансмиссия МЛУ штаммов МБТ, в период неадекватной химиотерапии среди больных, зараженных чувствительными штаммами МБТ, является источником возникновения новых случаев заболевания туберкулезом с МЛУ.

Заключение. Проведенное исследование и полученные научные результаты позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Феномен МЛУ значительно ухудшает результаты лечения. В целом по республике абациллирование контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением с МЛУ регистрировалось значительно реже абациллирования больных без МЛУ. Летальность

от туберкулеза и общая летальность контингентов больных туберкулезом с МЛУ была выше летальности от туберкулеза больных без МЛУ.

2. Когортный анализ лечения больных туберкулезом с известной моделью чувствительности МБТ к ПТП выявил различия в результатах лечения в целом между группами больных туберкулезом с МЛУ и без МЛУ по всем регистрируемым показателям: успешное лечение, неудача в лечении, смерть, прерывание лечения. В течение 24 месяцев после окончания лечения туберкулез с МЛУ характеризуется более высокой частотой рецидивирования заболевания по сравнению с туберкулезом без МЛУ.
3. Неудача в лечении согласно категории II, тесный контакт с больным МЛУ туберкулезом, рецидив заболевания и прерывание лечения являются наиболее значительными факторами риска туберкулеза с МЛУ.
4. Всем больным с бактериовыделением, подтвержденным методом бактериоскопии и/или посева, из групп риска для максимального сокращения сроков диагностики МЛУ и ее модели следует проводить ТЛЧ МБТ в бактериологических лабораториях III уровня в соответствии с разработанным нами алгоритмом ускоренной бактериологической диагностики МЛУ-ТБ с использованием автоматизированной системы.
5. Пациентам 1-й, 2-й и 3-й групп риска обоснована необходимость назначения схемы химиотерапии *HRAm(Km)OfxEto(Pto)Cs(PAS)*, которая позволяет 96,8% пациентов этих групп получать адекватное лечение до получения результатов ТЛЧ. При выявлении резистентности МБТ в указанных группах к *H* и *R* молекулярно-генетическими методами до получения результатов ТЛЧ с использованием жидкой или плотной питательных сред обосновано назначение режима оптимальной химиотерапии: *6ZKm(Am)OfxEto(Pto)Cs(PAS)/18ZOfxEto(Pto)Cs(PAS)*.

Список литературы.

1. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic / E.L. Corbett [et al.] // Arch. International Medicine. – 2003. – Vol. 163. – P. 1009–102.
2. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2006.362. Global tuberculosis control: Surveillance, planning and financing. – Geneva: WHO, 2006. – 108 p.
3. Hyman, C.L. Tuberculosis: a survey and review of current literature / C.L. Hyman // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 1995. – Vol. 1, № 3. – P. 234–242.
4. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City / T.R. Frieden [et al.] // New England J. of Medicine. – 1993. – Vol. 328. – P. 521–526.

Е.М. Скрыгина¹, Г.Л. Гуревич¹, А.Е. Скрыгин², М.И. Дюсьмикеева¹, А.П. Астровко¹

**Лечение туберкулеза легких
с множественной лекарственной устойчивостью**

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
Минск, Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Резюме

Целью исследования явились: анализ результатов лечения бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах РБ, а также больных туберкулезом легких с известной чувствительностью МБТ к ПТП; определение групп больных туберкулезом с высоким риском развития МЛУ-ТБ и оптимизация схемы лечебно-диагностической тактики в этих группах. Установлено, что лечение больных туберкулезом с МЛУ отличается низкой эффективностью по сравнению с больными без МЛУ. Выделены следующие группы риска, в отношении которых показано применение алгоритма ускоренной бактериологической диагностики МЛУ с использованием автоматизированной системы и назначение схем промежуточной, стандартизированной и эмпирической химиотерапии до получения окончательных результатов ТЛЧ МБТ: с неудачей в лечении согласно II категории, т.е. больные, у которых результат анализа мокроты оставался положительным в конце повторного курса лечения; с рецидивом ТБ; после прерывания лечения согласно категории I и II; впервые выявленные больные с установленным контактом с больными МЛУ-ТБ.

A.M. Skrahina¹, H.L. Hurevich¹, A.E. Skrahin², M.I. Dziusmikeyeva¹, Astrovko A.P.

The treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

¹*Republic Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

Summary

The purpose of the study were: analysis of the results of treatment patients with positive sputum registered with tuberculosis clinics, as well as patients with pulmonary tuberculosis with known drug sensitivity MBT; define groups of patients at high risk of developing MDR-TB and optimization schemes diagnostic and treatment tactics in this group. Found that the treatment of patients with MDR-TB is low efficiency compared to patients without MDR. The following risk groups, which demonstrates the use of accelerated algorithm of bacteriological diagnoses MDR using automated systems and designation schemes intermediate, standardized and empirical chemotherapy until the final results of the TDS MBT: failure in the treatment of category II, i.e. to patients who remained positive sputum analysis result at the end of the second course of treatment; with relapse TB cases; after termination of treatment according to categories I and II; newly diagnosed patients with established contact with MDR-TB.

Скрыгина Елена Михайловна
Долгиновский тракт, 157
220053, Минск, Беларусь
e-mail: alena_skrahina@tut.by
тел.: 2898356, velcom 6799871